

川北晃子 論文内容の要旨

主 論 文

(MicroRNA-21 Promotes Oral Cancer Invasion via the Wnt/ β -Catenin Pathway by Targeting DKK2)

(microRNA-21 は DKK2 を標的とし Wnt/ β -Catenin Pathway を介して
口腔癌浸潤を制御する)

(著者名 ; 川北晃子、柳本惣市、山田慎一、鳴瀬智史
高橋英哲、川崎五郎、梅田正博)

(Pathology & Oncology Research • 9 ページ、2014 年 1 月頃掲載予定)
(DOI 10.1007/s12253-013-9689-y)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員 : 梅田正博教授)

緒 言

microRNA (miRNA) は 18-25 ヌクレオチドのノンコーディング RNA である。miRNA は 3' 末端非翻訳領域で RISC 複合体を形成し、標的となる mRNA を直接分解もしくは抑制し、遺伝子の発現や転写を調節する重要な役割を果たしている。口腔癌を含む多くの癌において、miRNA の発現の異常は腫瘍の特性や予後に影響を与える。

microRNA-21 (miR-21) は様々な癌腫で過剰発現し、細胞の分化やアポトーシス、浸潤と関与している。しかしながら、舌扁平上皮癌において miR-21 の機能はいまだ解明されていない。舌扁平上皮癌における miR-21 の発現と、その臨床病理学的因子との関係、舌扁平上皮癌の浸潤と関与するかについて検討した。

対象と方法

対象は 1996 年から 2005 年までに当科を受診し、検討可能であった舌扁平上皮癌 79 例である。ヒトの舌癌細胞株として SCC25 を使用した。

生検時標本について miR-21 の *in situ* hybridization を行い、臨床病理学的因子との相関性を検討した。また miRNA の代表的なデータベースである miRANDA を用いて標的分子として予測された DKK2 について免疫染色を行った。さらに SCC25 を用い、miR-21 を特異的に発現抑制し、浸潤能の評価および DKK2 発現の変化を検討した。

結 果

in situ hybridization では miR-21 は青紫に染色され、非癌部組織と比較して癌部組織で過剰発現することがわかった。

臨床病理学的因子と miR-21 発現の相関性について検討したところ、年齢、性別、T 分類、N 分類、組織学的分化度において miR-21 との相関性はみられなかった。しかし、癌細胞の局所浸潤能と相関のある Y-K 分類による浸潤様式において、Y-K 1、2、3 群と 4C、4D 群で比較した場合、4C、4D 群で有意に miR-21 が過剰発現していた。

miRanda を用いて miR-21 の標的分子を検索した結果、Wnt/ β -Catenin 経路における Wnt のアンタゴニストである DKK2 が予測された。免疫組織学的染色を行い、miR-21 と E-Cadherin の発現に相関はみられなかったが、 β -Catenin においては、miR-21 が過剰発現している症例において、 β -Catenin の細胞膜染色性の喪失が認められ、miR-21 の発現と有意に逆相関していた。

miR-21 をノックダウンし、Invasion assay を行ったところ、癌細胞浸潤能が低下することがわかった。また、Western blot では、miR-21 をノックダウンすると、DKK2 の発現が上昇した。

考 察

miR-21 は多くの癌において過剰発現する癌遺伝子として知られている。*in situ hybridization* においても、舌扁平上皮癌において miR-21 は過剰発現し、浸潤様式とその発現は相関していた。他の癌腫では、miR-21 の過剰発現が予後不良と関連しているという報告もあり、舌扁平上皮癌においても miR-21 の過剰発現は発癌や、腫瘍の浸潤に関連していると考えられた。しかしながら、この度の研究では miR-21 の過剰発現と予後は相関傾向にあるものの、有意差は認められなかった。

免疫組織学的染色において、miR-21 の過剰発現と DKK2/ β -Catenin は逆相関しており、miR-21 によって DKK2 が発現抑制されていると考えられた。DKK2 は Wnt のアンタゴニストとして知られており、Wnt/ β -Catenin pathway を抑制し、腫瘍の浸潤や増殖を妨げるとされている。miR-21 が腫瘍抑制因子である DKK2 を抑制することで、舌扁平上皮癌の浸潤に関与していると考えられた。

また、miR-21 を抑制すると DKK2 の発現が上昇し、癌細胞浸潤能が低下していたことから、miR-21 は DKK2 を抑制し、Wnt/ β -Catenin pathway を介して癌細胞浸潤に関与している可能性が示唆された。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。